FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1970 N°

592

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

par

Monique DELAIRE

Née le 19 Mai 1944 à Vichy (Allier)

Présentée et soutenue publiquement le :

LE REIN DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

Président : Monsieur le Professeur S. de SEZE.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1970 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

par

Monique DELAIRE

Née le 19 Mai 1944 à Vichy (Allier)

Présentée et soutenue publiquement le :

LE REIN DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

Président : Monsieur le Professeur S. de SEZE.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FAMILLE

Qui m'a aidée tout au long
de ces études.

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur Stanislas de SEZE

Qui a bien voulu accepter la
Présidence de cette thèse.

En témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur G. RICHET

En témoignage de ma gratitude
pour son enseignement.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550207_0006

A Monsieur le Professeur Agrégé M.F. KAHN

Qui a bien voulu me confier ce travail.

En témoignage de mon attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.P. MERY

Grâce à qui, je me suis interessée à la Néphrologie.

En témoignage de mon attachement.

P L A N

I.- INTRODUCTION et RAPPEL HISTORIQUE

II.-ATTEINTE RENALE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

1.- Fréquence : - a) des décès de cause rénale
- b) de l'atteinte rénale

2.- Différents types anatomiques d'atteinte rénale :

a.- Amylose :
- fréquence
- rapports avec la polyarthrite rhumatoïde
- amylose et protéïnurie
- amylose et corticothérapie
- amylose et pronostic

b.- Lésions glomérulaires :
- la glomérulite
- les autres lésions

c.- Néphrites interstitielles et nécroses papillaires:
- Revue générale
  1) Résultats positifs
  2) Résultats négatifs
- les néphropathies toxiques
- critique méthodologique
- bilan

d.- Lésions vasculaires :
- Angéites
- Sclérose
- les autres lésions

III.- CONCLUSIONS

-:-:-:-:-:-:-

I N T R O D U C T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Si les principales lésions de la polyarthrite rhumatoïde concernent les articulations, d'autres tissus peuvent être atteints et parmi eux, le rein. D'abord méconnues, niées même par certains (GARROD-1890), les lésions viscérales de la polyarthrite rhumatoïde ont fait l'objet, depuis BELL (1936), BAGGENSTOSS - ROSENBERG, et FINGERMAN - ANDRUS (1943), d'assez nombreuses études les rendant incontestables et faisant toutes mention de l'existence d'altérations rénales.

On a cherché, d'une part, à déterminer sur de grandes séries de cas (DUTHIE, KÜHNS et JOPLIN), le pourcentage d'atteinte rénale et le nombre de décès par insuffisance rénale, d'autre part à préciser les lésions anatomiques, ceci par autopsie dans les travaux anciens, et par ponction-biopsie rénale, dans les plus récents. Grâce à eux, comme a été individualisé "un poumon rhumatoïde, allait on pouvoir parler d'un rein rhumatoïde ?

L'amylose a été le premier type de lésion rénale connu : soupçonnée par STEWART en 1861, confirmée en 1903 par SPITZY

en Allemagne et WHITMAN aux U.S.A., elle n'a fait l'objet que de rares publications jusqu'en 1930. L'association "amylose - polyarthrite rhumatoïde" a été réellement admise depuis les travaux de REDMANN et EKLUND (1935) et de MOSCHOWITZ (1936). Longtemps considérée comme la seule complication rénale de la polyarthrite rhumatoïde, l'amylose a été retrouvée depuis lors, avec une fréquence variable, atteignant jusqu'à 50 % des cas, avec TEILUM et LINDAHL en 1954.

Vers les années 1940, après BELL (1936), plusieurs auteurs ont décrit des lésions de "glomérulite" qu'ils pensaient spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde. Avec 30 ans de recul, nous verrons s'il y a lieu de retenir cette notion.

Mais le problème le plus débattu des 15 dernières années, a été celui de la responsabilité éventuelle des médicaments dans la pathogénie des lésions rénales observées. En effet, dans cette maladie douloureuse de longue durée, les patients sont amenés à consommer des quantités importantes d'antalgiques et d'anti-inflammatoires, dont certains, réputés néphrotoxiques, peuvent être en particulier, à l'origine de nécroses papillaires et de néphrite interstitielle chronique. Différents travaux ont eu dès lors pour but, d'établir un rapport précis entre les néphropathies observées et les prises médicamenteuses.

Enfin, certaines angéïtes aigües ont pu être constatées, mais décrites comme rares et non spécifiques, elle ont posé le problème des rapports entre la polyarthrite rhumatoïde et les collagénoses, telle la périartérite noueuse.

Il parait donc interessant, devant ces éléments un peu disparates, de faire le point sur les lésions rénales de la polyarthrite rhumatoïde, en confrontant les différentes études de la littérature qui leur on été consacrées jusqu'alors. Une notion doit rester présente à l'esprit au cours de cette revue: celle de la sélection du matériel des études post-mortem, constitué uniquement de malades décédés en milieu hospitalier, ne représentant donc pas une population générale de polyarthrite rhumatoïde de façon exacte.

-:-:-:-:-:-

A T T E I N T E R E N A L E

I.- DEGRE DE CAUSE RENALE :

Les différents travaux concordent sur leur assez grande fréquence.

L'atteinte rénale vient en troisième rang des causes des décès des polyarthrites rhumatoïdes dans une étude de DUTHIE, avec 13 cas/75 (17,3 %). Celui-ci trouve une mortalité du groupe des polyarthrites rhumatoïdes supérieure à celle d'une population générale d'âge et de sexe correspondants, mais peu de différence quant à la répartition entre les causes de décès.

KUHNS et JOPLIN obtiennent des résultats comparables à ceux de DUTHIE, l'insuffisance rénale étant responsable de 11 décès sur 76 polyarthrites rhumatoïdes, et ayant également la 3e place dans la mortalité.

La proportion est plus élevée dans le travail de GEDDA , avec 11 décès/45 imputables à une néphropathie (24 %) : venant alors au 2e rang derrière l'infection, elle devance les causes cardiaques.

En faisant le total des autres séries, on obtient 59 cas sur 286 (20,9 %). On peut donc retenir que le rein est responsable d'un peu plus de 20 % des décès des polyarthrites rhumatoïdes. (Tableau Nº 1)

II.- ATTEINTE RENALE QUANTITATIVE :

Là encore, on observe peu de divergence entre les résultats des diverses séries : entre les chiffres extrêmes de GEDDA qui rapporte 13 altérations rénales sur 45 polyarthrites rhumatoïdes (29 %), et ceux de LAWSON avec 44 reins lésés sur 61 patients (72 %), on trouve un pourcentage assez constant de 50 %. D'ailleurs, sur l'ensemble des études, où le nombre de reins considérés comme altérés est précisé, on obtient 124 cas/259, soit environ la moitié des polyarthrites rhumatoïdes. Cette proportion impressionnante est constatée de la même façon dans les séries d'autopsies et dans les séries de biopsies, bien qu'il s'agisse alors de polyarthrites rhumatoïdes moins anciennes et de sujets en principe plus jeunes.

Encore faudrait-il savoir si les auteurs comptabilisent dans ces reins "pathologiques", des altérations mineures, dues par exemple, à l'âge des patients.

A U T E U R S	ANNEE	DECES I.R	NOMBRE DE CAS	%
BAGGENSTOSS	1943	3	30	10 %
TEILUM	1954	7	28	24,6 %
GEDDA	1955	11	45	24,4 %
MISSEN	1956	4	47	8,5 %
DUTHIE	1964	13	75	17,3 %
LAWSON	1966	21	61	34,4 %
T O T A L		59	286	20,9 %

T A B L E A U - N° 1 -

INSUFFISANCE RENALE TERMINALE

AMYLOSE RENALE

Le rein est atteint dans plus de 90 % des cas d'amylose secondaire (DAHLIN).

1.- FREQUENCE

La fréquence élevée de l'association polyarthrite rhumatoïde - amylose a été notée pour la première fois par FINGERMAN et ANDRUS en 1943, avec 9 amyloses rénales sur 61 polyarthrites rhumatoïdes (14,7%) et 2 décès dus à l'amylose rénale. A la même époque, il faut noter les publications de BAGGENSTOS-ROSENBERG (2cas/30), de BAYLES (3 cas/23), puis BENNETT (0/48), YOUNG (5/38), UNGER (4/58).

C'est en 1954, que TEILUM et LINDAHL, avec 14 amyloses rénales sur 28 polyarthrites rhumatoïdes, trouvent la plus forte proportion jamais atteinte (50 %), vraisemblablement due à un recrutement particulier , puisqu'elle n'a été observée dans aucun des travaux suivants . MISSEN et TAYLOR, en 1955, font une revue détaillée de la littérature sur l'amylose dans la polyarthrite rhumatoïde et ajoutent leurs cas (6/47).

Enfin, depuis 1962, les études sur le vivant de POLLAK, ALLÄNDER, BRUN, PASTERNACK, trouvent respectivement : 4/41, 2/14, 4/32, 1/20 amyloses rénales, atteignant donc environ 10 % des cas, pourcentage inférieur à celui des séries post-mortem (13 %), ce qui est compréhensible étant donné la survenue généralement tardive d'une amylose dans le cours d'une polyarthrite rhumatoïde.

Entre les chiffres extrêmes de BENNET (0) et TEILUM (50 %) on peut retenir, en faisant le total des cas de la littérature, une fréquence moyenne de 12,4 % de l'amylose rénale dans la polyarthrite rhumatoïde . (Tableau Nº 2)

2.- RAPPORTS AVEC LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

L'amylose atteint indifféremment les hommes et les femmes, ne respecte donc pas la prédominance féminine de la polyarthrite rhumatoïde. Elle s'observe également à tous les âges.

Il est difficile de connaître son délai approximatif d'apparition dans le cours de la maladie, étant donné l'absence de renseignement chronologique sur les recherches de protéïnurie dans les différents travaux.

A U T E U R S	ANNEE	NOMBRE DE CAS	AMYLOSE	%
FINGERMANN	1943	61	9	15 %
BAGGENSTOSS	1943	30	2	7 %
BAYLES	1943	23	3	13 %
BENNETT	1943	48	0	0 %
YOUNG	1944	38	2	5 %
UNGER	1948	58	4	7 %
TEILUM	1954	28	14	50 %
GEDDA	1955	45	11	24 %
MISSEN	1956	47	6	13 %
SINCLAIR	1956	16	4	25 %
CLAUSEN	1961	80	4	5 %
BAYLES - CORSON	1961	80	11	14 %
LAWSON	1966	61	10	16 %
T O T A L		615	80	13 %

T A B L E A U - Nº 2 -

AMYLOSE RENALE DANS LES SERIES D'AUTOPSIES

Elle se rencontre toutefois, en général, dans les polyarthrites rhumatoïdes sévères et anciennes, mais n'ayant aucun caractère clinique particulier. Il n'est guère possible de dégager un rapport avec les examens biologiques, notamment la sérologie rhumatoïde, qui ne sont pas toujours mentionnés.

3.- AMYLOSE ET PROTEINURIE

On trouve une amylose rénale chez environ 40 % des malades présentant une protéinurie. Seul, TEILUM observe, avec 13 amyloses sur 14 sujets ayant une protéïnurie, une proportion de 92 % assez étonnante. Mais toutes les amyloses rénales entraînent-elles l'apparition d'une protéinurie ? Il semble que ce soit vrai dans environ 98 % des cas. Encore faut-il préciser, que les documents manquent sur les 2 % de cas latents cliniquement. L'existence d'oedèmes, d'anomalies protidiques, de syndromes néphrotiques, n'est mentionnée que de façon sporadique par les auteurs.

Il est donc justifié de considérer la recherche d'une protéïnurie comme l'examen de routine à faire régulièrement chez le polyarthritique, en vue du dépistage d'une éventuelle amylose rénale.

4.- AMYLOSE ET CORTICOTHERAPIE

Depuis une vingtaine d'années, on suspecte la corticothérapie de favoriser l'apparition de l'amylose ou de l'aggraver si elle existe déjà : il est devenu classique de la proscrire dans ce dernier cas. En fait, les différentes études aboutissent à des conclusions divergentes sur ce problème.

En 1950, PAULSEN rapporte 2 cas d'amylose aggravés lors d'un traitement par l'A.C.T.H. TEILUM, en 1952, parvient à reproduire expérimentalement chez l'animal, une amylose splénique par quelques injections de cortisone effectuées après des injections répétées de caséïne. Mais dans la série de polyarthrites rhumatoïdes qu'il publie en 1954, aucune des 17 amyloses n'avait reçu de corticothérapie . 3 des 4 cas d'amylose de POLLAK (1962) avaient eu un tel traitement. De même, 2 des 4 cas d'amylose de BRUN en 1965. En 1966, LAWSON trouve que 8 des 10 cas d'amylose de sa série avaient été traités par les corticoïdes, alors qu'il note seulement 2 amyloses sur les 32 patients soumis à d'autres thérapeutiques.

Mais l'étude statistique de GARDNER (1962), ne confirme pas une influence des corticoides sur son apparition : sur 108 polyarthrites rhumatoïdes étudiées post-mortem, il observe 1 amylose

parmi les 8 patients traités par l'hormonothérapie (12,5 %) contre 12 cas d'amylose sur les 100 malades n'en n'ayant pas eu (12 %). Par ailleurs, plusieurs auteurs remarquent, à juste titre, que la corticothérapie est en général réservée aux polyarthrites rhumatoïdes les plus anciennes et les plus sévères, donc les plus susceptibles de se compliquer d'amylose.

Bien qu'aucun travail ne permette de faire une relation précise entre corticothérapie et amylose, l'attitude générale reste à la prudence et l'on préfère abandonner ce type de traitement en cas d'amylose.

5.- AMYLOSE ET PRONOSTIC

L'amylose rénale semble constituer un élément défavorable de pronostic pour le patient : si elle peut rester longtemps quiescente, elle aboutit, à plus ou moins longue échéance, à l'insuffisance rénale et dès lors, à une espérance de vie faible. On retrouve ainsi une forte proportion d'amylose dans les décès de cause rénale, atteignant 25 % dans la série de TEILUM et 20 % dans celle de GEDDA.

ATTEINTE GLOMERULAIRE

1.- GLOMERULITE

En 1936, BELL le premier, rapporte une hypercellularité glomérulaire, qu'il décrit comme étant une forme de "glomérulite". Cette même lésion va être retrouvée, en 1943 par BAGGENSTOSS et ROSEMBERG dans 19 cas sur 30 (63 %) : la plus forte proportion observée. Mais alors que BELL, ayant trouvé ses cas de glomérulite chez des patients décédés d'infections diverses, envisageait une étiologie bactérienne, BAGGENSTOSS et ROSENBERG suggèrent que l'agent responsable de la polyarthrite rhumatoïde est également responsable des altérations glomérulaires.

FINGERMAN et ANDRUS décrivent, en 1943, 8 cas de glomerulite sur 61 (13 %); SINCLAIR ET CRUICHSHANK, 1 cas/16 (6 %), en 1956. Il faut souligner que toutes les études citées précédemment sont des études post-mortem : ainsi POLLAK, qui fait, en 1962, un travail mixte comprenant 41 biopsies et 16 autopsies, rapporte-t-il 6 cas de glomérulite sur les 16 sujets décédés et aucun dans la série des biopsies. Cette discordance l'amène à considérer la glomérulite comme une manifestation tardive,

préterminale et sans grande signification clinique.

Aucune étude par biopsie rénale n'ayant mentionné de glomérulite, il s'imposait de revoir la notion d'une éventuelle hypercellularité glomérulaire à la lumière d'un examen objectif, les appréciations précédentes étant seulement qualitatives.

BRUN s'est donc attaché, en 1965, à préciser cet aspect, en utilisant une technique permettant une évaluation semi-quantitative de la distribution des noyaux dans les glomérules, ceci sur les biopsies de 28 polyarthrites rhumatoïdes et sur celles de 11 témoins ; il a constaté une distribution irrégulière des noyaux dans les glomérules de certaines polyarthrites rhumatoïdes, mais sans augmentation réelle du nombre global des noyaux. Ce même aspect d'hypercellularité localisée a été retrouvé par PASTERNAK en 1967, dans 11 cas/20, mais également chez deux témoins.

On peut donc conclure qu'il n'existe pas de glomérulite rhumatoïde, mais seulement quelques hypercellularités localisées non spécifiques, sans traduction clinique.

2.- LES AUTRES ATTEINTES GLOMERULAIRES

Elles sont rares et hétérogènes :

- Glomérulonéphrite extra-membraneuse : 1 cas est rapporté par ALLANDER sur une série de 14 biopsies, 1 cas par BRUN sur 32 Biopsies et un autre cas par LAWSON sur 61 autopsies.
- Deux glomérulonéphrites prolifératives endocapillaires dans les 61 cas de LAWSON.

Dans certaines études, le type de l'atteinte glomérulaire n'est pas précisé : ainsi GEDDA parle-t-il de 2 glomérulonéphrites chroniques/45 polyarthrites rhumatoïdes et ANTILLA, de 2 glomérulonéphrites/15 cas. Aucun cas de glomérulosclérose n'est mentionné dans la littérature.

On peut donc, de ces études, retenir la faible proportion (6 % sur le total des séries) des altérations glomérulaires, constatation un peu étonnante dans cette maladie où l'on pourrait s'attendre, étant donné l'importance des désordres immunologiques, à une fixation glomérulaire d'anticorps circulants, qui ne semble pas exister. Les techniques d'immunofluorescence, encore non utilisées pour l'étude du rein de la polyarthrite rhumatoïde, permettront peut-être d'élucider ce problème.

NEPHRITES INTERSTITIELLES
et
NECROSES PAPILLAIRES

1.- REVUE GENERALE

Les cas de néphrites interstitielles aigües et de néphrites interstitielles chroniques d'origine ascendante, sont délibérement écartés de ce chapitre, car exceptionnellement signalés dans la littérature.

Les lésions intertitielles sont décrites, dans les études les plus anciennes, comme étant rares et contingentes : aucun cas dans la série de FINGERMAN et ANDRUS, 4 cas/30 dans celle de BAGGENSTOSS et 1 cas/60 dans celle de SINCLAIR.

Mais à partir de 1955, une nouvelle forme d'atteinte rénale va attirer l'attention, dans les études des polyarthrites rhumatoïdes : les néphropathies toxiques. La fréquence des néphrites interstitielles chroniques et des nécroses papillaires, fait incriminer, notamment dans les séries scandinaves, les abus d'antalgiques auxquels les malades sont particulièrement exposés.

Ce problème a, dès lors, été à l'origine de nombreuses études, dont les résultats restent souvent contradictoires.

1.- Résultats Positifs

- BERTHOUD, en 1959, tient la phénacétine pour responsable des principales altérations rénales de ses patients. CLAUSEN et PEDERSEN, pour une série de 80 autopsies, trouvent 27 insuffisances rénales, 18 nécroses papillaires (23 %) et des lésions interstitielles dans presque tous les cas : en comparant les périodes 1951-1956 et 1957-1961, les auteurs notent que la fréquence de l'insuffisance rénale a doublé dans la deuxième période, et celle des nécroses papillaires a quintuplé pendant le même temps : accroissement qu'ils attribuent à la consommation de plus en plus importante de composés de la phénacétine au Danemark.

Un autre auteur danois, BRUN, en 1965, constate que les néphrites interstitielles chroniques avec 9 cas/32, constituent les altérations rénales les plus fréquentes de sa série : 7 des 9 néphrites interstitielles chroniques avaient consommé d'importantes quantités d'analgésiques. Toutefois, BRUN se borne à relever la fréquence de cette affection, sans préjuger de son étiologie toxique, infectieuse ou rhumatoïde.

- En 1966, LAWSON et MAC LEAN centrent leur étude sur les relations entre les prises médicamenteuses et les lésions rénales observées : sur 61 autopsies de polyarthrite rhumatoïde, ils dénombrent une forte proportion de nécrose papillaire, 13 cas (21%) et de néphrites interstitielle chronique, 29 cas , (47,5 %). La encore, c'est le type de lésion le plus fréquent de la série. Comparant ces résultats, à ceux d'une population témoin de 120 cas, ils constatent une prédominance nette des néphrites interstitielles chroniques et des nécroses papillaires dans le groupe des polyarthrites rhumatoides, qui toutes, sauf un cas, avaient reçu des salicylés, seuls ou associés à de la phénacétine. Dans 23 cas traités par les salicylés seuls, on observe 5 néphrites interstitielles chroniques (22 %) au lieu de la fréquence de 9 % dans la série témoin. Par ailleurs, la proportion de lésions interstitielles et de nécroses papillaires est plus élevée chez les sujets ayant consommé de la phénacétine, même à doses modérées que chez les sujets n'en ayant pas consommée. Les auteurs en concluent donc que l'usage prolongé de médicaments contenant des salicylés et de la phénacétine, comporte un risque rénal certain.

- Après avoir écarté de sa série de polyarthrites rhumatoides, celles ayant une atteinte rénale et celles ayant abusé

des antalgiques, PASTERNACK observe sur 20 biopsies, 9 néphrites interstitielles (45 %), dont la plupart sont des malades âgés, avec des polyarthrites rhumatoïdes anciennes, soumis donc à des traitements antalgiques prolongés. Parallèlement, sur 10 sujets témoins, une seule néphrite interstitielle chronique est mise en évidence (10 %). La constatation des mêmes lésions interstitielles chez une malade de 21 ans, avec une polyarthrite rhumatoïde récente, amène toutefois PASTERNACK à considérer que si les antalgiques ont un rôle déterminant dans la génèse des lésions de l'interstitium, ils ne sont certainement pas les seuls facteurs responsables.

2.- Résultats Négatifs

- Bien que POLLAK, en 1962, ait choisi pour les biopsies, 41 polyarthrites rhumatoïdes plus susceptibles que d'autres d'avoir une atteinte rénale, (en raison de traitements antérieurs par les sels d'or chez certains malades), il ne rapporte aucun cas de néphrite interstitielle. De même, ALLÄNDER en 1963, sur une série de 14 biopsies rénales, signale l'absence de lésions de ce type.

- SÖRENSEN, en 1963, ayant pour but d'explorer la fonction rénale des polyarthrites rhumatoïdes par rapport à leur consommation en différents médicaments, choisit comme test, la clearance de la créatinine : il ne peut mettre en évidence de corrélation entre la clearance et les traitements par la phénacétine, les sels d'or, la phényl-butazone, pris isolément ou en association. Cette étude est statistique et porte sur 244 polyarthrites rhumatoïdes et 546 patients présentant une affection non rhumatismale. Il note simplement une altération de la fonction rénale prédominante dans la série des polyarthrites rhumatoïdes, et parallèle à l'ancienneté et à la sévérité de la maladie.

II.- NEPHROPATHIES TOXIQUES

(1) - L'existence d'une néphropathie due à une consommation excessive de phénacétine, connue depuis 1953 (SPÜHLER, ZOLLINGER), a été étayée par de multiples publications, notamment dans les pays scandinaves. On peut signaler entre autres celles de MÖSCHLIN: 1967 ;LARSEN et MÖLLER : 1959 ; BUCHANAN : 1961 ; JACOBS et MORRIS : 1962 ; ROSS : 1962 ; GRIMLUND :1963.

Ces lésions comprennent essentiellement une néphrite interstitielle chronique et des nécroses papillaires : elles

pourraient être dues à une diminution de la résistance du rein à l'infection ou a une hypoxie liée à l'action méthemoglobinisante de la phénacétine. En fait, leur mécanisme reste encore obscur.

(2) - Le rôle toxique des salicylés est plus discuté : toutefois, l'expérimentation de PRESCOTT (1965) semble bien prouver une modification du sédiment urinaire sous salicylothérapie. La néphrotoxicité de ces composés serait due à la perturbation des processus d'oxydo-réduction.

(3) - Chez le sujet normal, les sels d'or et les pyrazolés peuvent être à l'origine d'altérations provisoires de la fonction rénale : ils ne sont véritablement néphrotoxiques que sur un rein déjà lésé.

III.- CRITIQUE METHODOLOGIQUE

Certaines des discordances entre les conclusions des différentes études peuvent-elles s'expliquer ?

(1) - La nécrose papillaire est une lésion d'une part localisée, surtout visible à l'examen macroscopique des reins

ce qui explique qu'elle ne soit signalée dans aucune des séries de biopsies, et nécessitant d'autre part, une grande habitude pour la discerner, ce qui rendrait peut être compréhensible le contraste entre les séries post-mortem, en comportant soit un nombre élevé (18/20 : GEDDA et 13/61 : LAWSON), soit aucune (tous les autres auteurs).

(2) - La néphrite interstitielle chronique d'origine toxique ne possède guère de caractère [illegible] différentiel formel: elle se distinguerait toutefois par la [illegible] des infiltrats cellulaires et leur répartition homogène. Mais les renseignements sur les lésions histologiques interstitielles constatées sont rares dans les travaux publiés. La plupart d'entre eux ne mentionnent pas les antécédents urinaires, notamment infectieux, de leurs malades.

(3) - Ces imprécisions et ces contradictions tiennent au fait qu'il s'agit presque toujours d'études rétrospectives : la consommation de médicaments y est difficile à quantifier, d'autant plus difficile que le malade prend souvent de sa propre initiative des antalgiques qui échappent à tout contrôle médical.

Les médicaments consommés sont multiples : on retrouve,

par exemple, 14 associations médicamenteuses différentes dans le travail de LAWSON ! Comment parvenir, dès lors, à des corrélations anatomo-cliniques concluantes ?

Par ailleurs, une des seules enquêtes prospectives consacrée aux rapports entre la fonction rénale dans la polyarthrite rhumatoïde et le traitement médicamenteux, celle de SÖRENSEN, utilise comme test, la clearance de la créatinine qui n'est perturbée que très tardivement dans les altérations interstitielles !

IV.- BILAN

Les néphrites interstitielle sont constatées dans la polyarthrite rhumatoïde avec une fréquence notable (21 % en moyenne générale), allant de 0 (POLLAK, ALLÄNDER) à 45 % (LAWSON, PASTERNACK), sensiblement plus élevée dans les séries post-mortem.

Quant à la fréquence moyenne de 6 % des nécroses papillaires elle est surement sous-estimée et nous avons vu pourquoi.

Aucune de ces lésions n'est particulière à la polyarthrite rhumatoïde, et si les antalgiques jouent un rôle certain

dans leur déterminisme, seules des enquêtes prospectives pourront préciser leur responsabilité exacte et respective.

LESIONS VASCULAIRES

Deux formes principales d'atteinte vasculaire ont été décrites dans le rein de la polyarthrite rhumatoïde :

- des angéites
- des artério ou artériolosclérose.

I.- ANGEITES

Dans la plupart des cas, sont décrites des lésions d'angéite nécrosante disséminée, semblables à celles de la périartérite noueuse, pour lesquelles s'est posé le problème des rapports entre polyarthrite rhumatoïde et péri-artérite noueuse Plusieurs auteurs ont discuté le rôle favorisant des corticoïdes dans l'apparition de telles vascularites.

BALL, trouve en 1954, 4 cas de P.A.N. compliquant des polyarthrites rhumatoïdes, mais dont un seul avait reçu de la cortisone.

Dans les 9 cas d'angéites associées à des polyarthrites rhumatoïdes rapportés par SINCLAIR et CRUICKSHANK en 1956, on relève 1 cas de localisation rénale : aucun des patients n'a-

vait été soumis à la corticothérapie.

KEMPER, BAGGENSTOSS et SCOLUMB (1957), distinguent 2 groupes dans leur série post-mortem de 52 Polyarthrites rhumatoïdes : un groupe de 14 malades traités par les corticoides et un groupe de 28 malades ne l'ayant pas été. C'est dans le premier groupe, exclusivement, qu'ils observent une P.A.N., (4 cas dont 3 avec atteinte rénale).

La même année , dans une étude portant sur 10 cas de polyarthrite rhumatoïde avec lésions artérielles (dont 2 cas autopsiés), BYWATERS décrit des altérations diverses, allant de l'hypertrophie de la limitante élastique des artères à des lésions d'angéite aigüe oblitérante (constatées dans un cas au niveau du rein). Pour l'auteur, la cortisone n'a pu jouer aucun rôle dans la génèse de ces lésions, puisque seulement 3 des 10 malades en avaient reçue.

Toujours en 1957, SOKOLOFF et BUNIM aboutissent à des conclusions opposées : ils croient à une responsabilité certaine des corticoïdes qu'ont reçu 7 de leur 10 polyarthrites rhumatoïdes présentant des lésions d'angéite (dont 2 cas de P.A.N. atteignant entre autres, le rein). Par ailleurs, ils ne voient pas, dans ces lésions de P.A.N. chez des patients

ayant une polyarthrite rhumatoïde indiscutable, la coexistence de 2 maladies différentes, mais les interprètent comme des formes majeures "d'artérite rhumatoïde". L'inflammation vasculaire représentant pour eux, une des caractéristiques de la maladie rhumatoïde.

BRUN (1965) rapporte, cette fois dans un travail par biopsies, 1 cas de P.A.N. pour 32 Polyarthrites rhumatoïdes, et LAWSON (1966), 3 P.A.N. sur 61 autopsies : aucun des deux auteurs ne précise les traitements antérieurs.

Dans d'autres études, l'absence d'angéite et de P.A.N. est soulignée par les auteurs : CLAUSEN, POLLAK, PASTERNACK.

Enfin il faut noter :

- que des lésions semblables ont été décrites dans la polyarthrite rhumatoïde avant l'ère de la corticothérapie (DAWSON,(1940) ; BENNET (1953)).
- que les travaux centrés sur le problème de l'angéite dans la polyarthrite rhumatoïde rapportent un trop petit nombre de cas pour permettre une conclusion générale : il semble toutefois que ce type d'altération vasculaire soit directement lié à la maladie rhumatoïde, et que la responsabilité des corticoides reste encore discutable.

II.- SCLEROSES

Presque jamais signalées dans les études les plus anciennes vraisemblablement parce que les auteurs les considéraient comme étant en rapport avec l'âge de leurs patients, elles sont mentionnées dans les travaux récents, en particulier, biopsiques :

- 14 artériolosclérosés/41 biopsies de POLLAK (1962)
- 6 cas/32 biopsies de BRUN (1965)
- 9 cas/20 biopsies de PASTERNACK (1967)
- et 2 cas/61 étudiés post-mortem par LAWSON (1966)

Dans la plupart des cas, ces lésions d'artério ou d'artériolo-sclérose sont bien constatées chez des sujets âgés, mais leur fréquence reste élevée (45 % dans la série de PASTERNACK) pour des études faites sur le vivant : cette anomalie n'est pas expliquée par les auteurs.

III.- LES AUTRES LESIONS VASCULAIRES

Elles sont mentionnées de façon très sporadique :

- 1 cas d'anévrysme d'une artère rénale avec thrombose et infarctus, dans l'étude de BADGENSTOSS.
- 2 thromboses des veines rénales dans la série de 16 autopsies de SINCLAIR et CRUICKSHANK.

-:-:-:-:-:-

AUTEURS	ANNEE	Nombre de cas	amylose	Nécrose papillaire	N.I.	Vaisseaux	Glomérules
BACGENSTOSS	1943	30	2	0	4	1 anévrysme artère rénale	19 Glomérulites
GELDA	1955	45	11	0	0		2 Glomérulo-Néphrites
SINCLAIR	1956	16	4	0	1	2 Thromboses Veine rénale	1 endo-capillaire
CLAUSEN	1961	80	4	18	Presque tous		
LAWSON	1966	61	10	13	29	2 Scléroses 3. P.A.N.	2 Endo-capillaires 1 Membraneuse

Tableau - 3 - PRINCIPALES SERIES D'AUTOPSIES

A U T E U R S	Nombre de cas	AMYLOSE	Néphrites interstitielles	Vaisseaux	Glomérules
POLLAK	41	4	0	14 Scléroses	
BRUN	32	4	9	6 Scléroses 1 P.A.N.	1 Membraneuse
PASTERNACK	20	1	9	9 Scléroses	11 Glomérulites focales

Tableau - 4 - S E R I E S DE B I O P S I E S

C O N C L U S I O N S

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

I.- - De la revue de la littérature, un fait se dégage nettement : la fréquence de l'atteinte rénale dans la polyarthrite rhumatoïde, notion qui n'est peut être pas encore considérée comme acquise par les rhumatologues.

1) Responsable des décès des Polyarthrites rhumatoïdes dans un peu moins de 20 % des cas, l'insuffisance rénale vient au 2e ou 3e rang des causes de décès.

2) L'atteinte rénale interesse environ la moitié des polyarthrites rhumatoïdes ayant fait l'objet d'un examen anatomique, que ce soit par nécropsie ou par ponction-biopsie.

II.- - Mais cette atteinte est polymorphe et la reprise des différents travaux sur ce sujet est bien décevante : ils sont, pour la plupart, contradictoires et imprécis, ces défauts étant liés, d'une part à leur caractère rétrospectif, d'autre part au non emploi des techniques immunologiques. On peut néanmoins en retenir quelques éléments :

1) - <u>L'amylose</u> rénale affecte environ 13 % des polyarthrites et touche plus volontiers les maladies sévères et anciennes.

C'est un élément de pronostic défavorable, qui justifie des recherches régulières de protéinurie chez ces patients.

2) - L'atteinte glomérulaire est rare (6 %), tout au moins avec les techniques utilisées : il semble bien que la glomérulite spécifique de la polyarthrite rhumatoïde décrite par BELL n'existe pas. Les aspects d'hypercellularité parfois observés étant dus à une répartition un peu particulière des noyaux sans augmentation réelle de leur nombre.

3) - Il faut souligner ici la fréquence des néphrites interstitielles chroniques (21 % en moyenne) et la fréquence moindre des nécroses papillaires (6 %) : si le rôle joué par les antalgiques dans la génèse de telles lésions est très probable, aucune étude ne permet de l'établir de façon certaine.

4) - Enfin l'atteinte vasculaire est peut fréquente : elle réalise parfois des lésions d'angéite comparables à celles de la péri-artérite noueuse dans la forme dite "polyarthrite rhumatoïde maligne ".

Bien des points restent donc encore obscurs, et si l'existence d'un "rein rhumatoïde" semble douteuse, celle des lésions rénales dans la polyarthrite rhumatoïde est certaine :

seules, des enquêtes prospectives avec biopsies rénales et emploi des méthodes d'immunofluorescence pourront les préciser.

-:-:-:-:-:-:-

10.- BRUN C., OLSEN T.S., RAASCHOU F. and SÖRENSEN A.X.
"Renal biopsy in rheumatoid arthritis".
Nephron., 1965, 2 : 65.

11.- BUCHANAN J.G.
"Phenacetin induced chronic interstitial nephritis".
New Zel. med. J., 1961, 60 : 207.

12.- BULGER R.J., HEALEY L.A. and POLINSKY P.
"Renal abnormalities in rheumatoid arthritis".
Ann. rheum. Dis., 1968, 27 : 339.

13.- BYWATERS E.G.L.
"peripheral vascular obstruction in rheumatoid arthritis and its relationship to other vascular lesions".
Ann. rheum. Dis., 1957, 16 : 84

14.- CLAUSEN E. and PEDERSEN J.
"Necrosis of the renal papillae in rheumatoid arthritis".
Acta Med. Scand., 1961, 170 : 631.

15.- DAHLIN D.C.
"Secondary amyloidis";
Ann. int. Med., 1949 , 31 :104-109

16.- DAWSON M.H.
"Note in Hench and others " , 1940 p. 1941.

17.- DUTHIE J.J.R., BROWN P.E., KNOX J.D.E. and THOMPSON M.
"Course and prognosis in rheumatoid arthritis".
Ann. Rheum. Dis., 1957, 16 :411.

18.- ENNEVAARA F. and MARITTI OKA
"Rheumatoid arthritis with amyloïdis"
Ann. rheum. Dis., 1964, 23 : 131-138

19.- FEARNLEY G.R. and LACKNER R.
"Amyloïdis in rheumatoid arthritis".
Brit med. J., 1955, I : 1129.

20.- FINGERMAN D.L. and ANDRUS F.C.
"Viscéral lésions associated with rheumatoid arthritis"
Ann. Rheum. Dis., 1943, 3 :168.

21.- GARDNER D.L.
"Amyloidis in rheumatoid arthritis treated with hormones"
Ann. Rheum. Dis., 1962, 21 : 298

22.- GARDNER D.L.
"Pathology of the connective tissue diseases".
Arnold (1965).

23.- GARROD A.B.
" A treatise on rheumatism and rheumatoid arthritis".
1 vol., 1890, Philadephia, P. Blakiston Son & Co ed; 261- 263

24.- GEDDA P.O.
"On amlyoïdis and others causes of death in rheumatoïd arhtritis"
Acta Med. Scand., 1955, 150 : 443.

25.- GILMAN A.
"Analgesic nephrotoxicity. A pharmacologic analysis".
Am. J. Med., 1964, 36 : 167 (Editorial)

26.- GRIMLUND K.
"Phenacetin and renal damage".
Acta Med. Scand., 1963, 174 : suppl. 405.

27.- HAMBURGER J., RICHET G., CROSNIER J., ANTOINE B., DUCROT H.
FUNCK-BRENTANO J.L., MERY J.P. et deMONTERA M.
" Néphrologie " vol 2 Flammation ed. , Paris.

28.- JACOBS L. and MORRIS J.G.
"Renal papillary necrosis and abuse of phenacetin".
Med. J. Austr., 1962, 11 -531.

29.- KANTOR
"Coexistence of sytematic lupus erythematosus and rheumatoïd arthritis".
Am. J., Med., 1969, 47 : 433.

30.- KEMPER J.W., BAGGENSTOSS A.H. and SCOLUMB C.H.
"The relationship of therapy with cortisone to the incidence of vascular lesions in rheumatoïd arthritis".
Ann. Int. Med., 1957, 46 : 831

31.- KUHNS J.G. and JOPLIN R.L.
"Convalescent care in chronic arthritis".
New Engl. J. Med., 1936 , 215 : 268.

32.- LARSEN K. and MOLLER C.E.
"A renal lesion caused by abuse of phenacetin".
Acta Med. Scand., 1959, 164 : 53.

33.- LAWSON A.A.H. and Mac LEAN N.
"Renal disease and drug therapy in rheumatoïd arthritis".
Ann. Rheum. Dis., 1966, 25 : 441.

34.- LEADING ARTICLE
"Renal disease and rheumatoïd arthritis".
Lancet, 1966, 2 , 1451

35.- MERIEL P., SUC J.M., MOREAU G., PUTOIS J. CONTE J., FRIES D.
TRAEGER J. et BRUNAT N.
"La maladie amyloïde".
XXXVe Congrès français de Medecine , 1965 Paris Masson Ed.

36.- MISSEN G.A.K. and TAYLOR J.D.
"Amyloïdis in rheumatoïd arthritis".
J. Path. Bact., 1956, 71 : 179.

37.- MOESCHLIN S.
"Schweiz. Med. Wschr., 1957, 87 : 123.

38.- MOREL-MAROGER L. et VERGER O.
"Anatomie pathologique des nephrites interstitielles".
Rev. Prat., 1966, 16 : 2143.

39.- MOSCHOWITZ E.
"the clinical aspects of amyloïdis".
Ann. Int. Med., 1936, 10 : 73.

40.- OKEN D.E.
"Drug induced renal disease"
Pratictionner, 1968, 201 : 461.

41 .- PASTERNACK A., WEGELIUS O. and MAEKISARA P.
"Renal biopsie in rheumatoid arthritis
Acta Med. Scand., 1967 , 182 : 591-595.

42.- PAULEN F.
"Pharmacological and clinical results with ACTH in 112 cases
Acta Endocr.(Kbh), 1950, 5 : 292.

43.- PIRANI C.L. and BENNETT G.A.
"Rheumatoïd arthritis : a report of 3 cases progressing
from child-hood and emphazing certain systemac manifestations".
Bull. Hosp. Jt. Dis., 1951, 12 : 335.

44.-POLLAK V.E., PIRANI Cl., STECK I.E. and KARK R.M.
"The kidney in rheumatoïd arthritis".
Arthr. Rheum., 1962, 5 : 1

45.- PRESCOTT L.F.
"Effects of acetylsalicylic acid, Phenacetin, Paracetamol and caffein on renal tubular epithelium".
Lancet, 1965, 2 : 91

46.- PRESCOTT L.F.
"The nephrotoxicity of analgesics".
J. Pharm. Pharmac., 1966, 18 : 331-353.

47.- RAGAN C.M.D.
"The relationship of rheumatoid arthritis to periarteritis nodosae and systemic lupus erythematosus".
Journ. Chronic Dis., 1957, 6 : 688

48.- REIMANN H.A. and EKLUND C.M.
"Long continued vaccin therapy as a cause of amyloïdis".
Am. J. Med. Sci. 1935, 88-92.

49.- ROSS P.
1962, Med. J. Aust., 2 : 529

50.- RUBENS-DUVAL A., VILLIAUMEY J. et BASSET F.
"Lésions extra-articulaires de la polyarthrite Chronique évolutive".
Sem. Hôp. Paris , 1962 , 38 : 572.

51.- SCHMID F.R., COOPER N.S., ZIFF M. and EWAN C.
"arteritis in rheumatoïd arthritis".
Am. J. Med., 1961, 30 : 56.

52.- SINCLAIR R.J.G. and CRUICKSHANK B.
A clinical and pathologic study of 16 cases of rheumatoïd arthritis with extensive visceral involvement".
Quart J. Med., 1956, 25 : 313

53.- SOKOLOFF L. and BUNIM J.
"Vascular lesions in rheumatoïd arthritis".
J. Chron. Dis., 1957, 5 : 668

54.- SUERENSENS A.W.S.
"The kidney function in relation to drug consumption in patients with rheumatoid arthritis".
Acta Rheum. Scand., 1963, 9 : 122-140.

55.- SPITZY H.
in Orthopäd. Chir., 1903, XI : 699

56.- SPUEHLER and ZOLLINGER H.U.
"Die Chronisch-interstitielle Nephritis".
Z. Klin. Med., 1953, 151 : 1

57.- TEILUM G.
"Cortisone-ascorbic acid interaction and pathogenis of amyloïdis-mecanism of action of cortisone on mesenchymal tissue".
Ann. Rheum. Dis., 1952, 11 : 119.

58.- TEILUM G. and LINDAHL A.
"frequency and significance of amyloïd changes in rheumatoïd arthritis".
Acta Med. Scand., 1954, 149 : 449.

59.- UNGER P.N., ZUCKERBROD M., BECK G.J. and STEELE J.M.
"Amyloïdis in rheumatoïd arthritis".
Am.J. Med.Sci., 217 ; 51, 1948

60.- WHITMAN R.
"Amyloïdis and rheumatoïd arthritis"
Med. Rec. N. Y. , 1903 , 58 : 601

61.- YOUNG D. and SCHWEDEL J.B.
"The heart in rheumatoïd arthritis".
Am. Heart. J., 1944, 28 : 1

-:-:-:-:-:-:-:-

Vu le Doyen

G. BROUET

Vu le Président de Thèse

S. de SEZE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE